

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

**VALOR PREDITIVO DO PAPP-A E DO GRAU DE MATURIDADE
PLACENTAR NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE DESENVOLVER
RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL**

Estudo Caso Controlo

Ana Paula Ferreira Pinto

Endereço: apaulafpinto@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientadora: Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro

Porto 2017

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro por ter aceite a orientação da minha dissertação, bem como por me ter ajudado e apoiado ao longo deste percurso.

À minha família e amigos por todo o apoio incondicional ao longo destes 6 anos de curso e especialmente neste último ano. Um agradecimento ainda mais especial ao meu irmão por toda a ajuda e tempo disponibilizado e por me fazer acreditar que tudo é possível.

À Dra. Ana Galvão e à Dra. Ana Margarida Rocha pela colaboração na realização da base de dados.

RESUMO

Introdução

A restrição do crescimento fetal afeta cerca de 10% das gravidezes e é diagnosticada habitualmente no 3º trimestre com base no peso fetal estimado e nos dados da fluxometria doppler. Sabe-se que esta patologia está associada a uma placentação deficiente nas primeiras semanas de gravidez, provocando um aumento da morbimortalidade fetal.

Objetivo

O presente estudo é um estudo caso controlo e tem como objetivo encontrar marcadores com valor preditivo para o diagnóstico mais precoce da patologia. Foram avaliados marcadores de primeiro trimestre, como o PAPP-A e o β -HCG e marcadores de segundo trimestre, nomeadamente o grau de maturidade placentar.

Materiais e métodos

Foram selecionados dois grupos, o grupo de casos é constituído por todas as doentes com restrição do crescimento fetal seguidas no Centro Materno Infantil do Norte em 2013, 2014 e 2015, tendo um total de 436 doentes. O grupo de controlos foi selecionado de forma aleatória, tendo um total de 351 grávidas.

Discussão

No grupo com restrição do crescimento fetal há um maior número de grávidas com patologia prévia à gravidez. O tabagismo não demonstrou diferenças entre ambos os grupos. O PAPP-A tem um valor menor no grupo com restrição do crescimento fetal e o β -HCG não demonstrou diferenças. No grau de maturidade placentar também não se obteve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Conclusão

Conclui-se que o PAPP-A tem um valor diminuído no grupo de casos, podendo vir a ser usado no cálculo do risco de desenvolver a patologia. O grau de maturidade placentar não apresentou diferenças. Desta forma, não foi possível encontrar um grupo de dados que tivesse um valor preditivo para o diagnóstico precoce.

PALAVRAS-CHAVE

Restrição do crescimento fetal, Pregnancy-associated plasma protein A, grau de maturidade placentar, diagnóstico precoce, fluxometria doppler

ABSTRACT

Introduction

Fetal growth restriction affects less than 10% of pregnancies and it is diagnosed in third trimester, based on estimated fetal weight and on doppler fluxometry data. This condition is associated with an abnormal placentation at an early stage, and it can cause fetal morbidity and mortality.

Objectives

This study is a case control study and aims to find diagnostic markers that can predict the risk of having fetal growth restriction. For this purpose, we evaluated first trimester markers, such as PAPP-A and β -HCG and second trimester markers such as placental grade.

Methods

Two groups were selected. The case group has all women diagnosed with fetal growth restriction at Centro Materno Infantil do Norte in 2013, 2014 and 2015, having 436 patients. The control group has 351 pregnant women and was selected randomly.

Discussion

The fetal growth restriction group has a larger number of previous conditions. The number of smokers wasn't consistently different. The PAPP-A value was lower in fetal growth restriction group and β -HCG haven't showed differences. The placental grade didn't have significant differences.

Conclusion

From this work, it can be concluded that PAPP-A has a lower value in pregnancies with fetal growth restriction, and in the future it can be used to calculate the risk of having the disease. The placental grade haven't shown differences. Thus, it was not possible to find a data group that had a predictive value for early diagnosis.

KEY WORDS

Fetal growth restriction, Pregnancy-associated plasma protein A, placental grading, early diagnosis, doppler fluxometry

LISTA DE ABREVIATURAS

CMIN – Centro Materno Infantil do Norte

DM – Diabetes Mellitus

DRC – Doença Renal Crônica

FDF – Fluxo Diastólico Final

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

HCG – Human Chorionic Gonadotropin

HTA – Hipertensão Arterial

IP – Índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

PAPP-A – Pregnancy-associated plasma protein A

PCE – Processo Clínico Eletrônico

PFE – Peso Fetal Estimado

RCF – Restrição do Crescimento Fetal

RN – Recém-nascido

SAFF – Síndrome Antifosfolipídico

INTRODUÇÃO

A Restrição do Crescimento Fetal (RCF), também designada por Restrição do Crescimento Intrauterino, é uma condição na qual o feto é impedido de atingir o tamanho potencial determinado geneticamente e define-se pelo peso à nascença abaixo do percentil 10 da média para a idade gestacional, podendo afetar entre 3 a 10% das gravidezes.^[1, 2] Nem todos os fetos com peso abaixo deste percentil têm RCF, podendo ser apenas constitucionalmente pequenos. A distinção entre estes dois grupos é importante, dado que o primeiro está associado a pior prognóstico, porém esta nem sempre é possível.^[3]

Sabe-se que a RCF é uma patologia multifatorial, podendo estar associado a fatores de risco tanto maternos (RCF em gravidez anterior, pré-eclâmpsia e peso materno baixo) como fetais (infecções, anomalias genéticas). Independentemente dos fatores de risco presentes, o que se pensa ser crucial para o desenvolvimento desta condição é a deficiente placentação nas primeiras semanas da gravidez.^[4, 5]

O diagnóstico é feito com base nas biometrias de segundo e terceiro trimestre, nomeadamente o Peso Fetal Estimado (PFE), não havendo nenhum exame auxiliar de diagnóstico considerado *gold standard*. O PFE pode ser calculado com diferentes fórmulas, nomeadamente a de Hadlock, que engloba o diâmetro biparietal, a circunferência da cabeça, o comprimento do fêmur e a circunferência abdominal.^[3, 5] A fluxometria doppler da artéria umbilical apesar de não ter importância comprovada no diagnóstico, auxilia na distinção entre fetos constitucionalmente pequenos e com RCF, uma vez que reflete a resistência vascular placentar, que por sua vez se correlaciona com a insuficiência placentar.^[1, 5] Em condições normais, a resistência da artéria umbilical vai diminuindo com o decorrer da gravidez, ao contrário do que acontece na presença de insuficiência placentar, em que há aumento da resistência.^[4] A fluxometria doppler permite ainda avaliar o Fluxo Diastólico Final (FDF), que pode ser positivo ou negativo/invertido. Quando o FDF é positivo, o prognóstico é bom, quando o FDF é negativo/invertido é necessário internamento e uma vigilância mais apertada.^[5]

A RCF está associada a um aumento da morbimortalidade fetal e neonatal. Atualmente alguns estudos referem a possibilidade de haver um maior risco a longo prazo de desenvolver doenças como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade.^[1, 6, 7]

O objetivo dos estudos atuais é encontrar um conjunto de marcadores que seja preditivo para o diagnóstico precoce desta patologia, de forma a evitar todas as possíveis complicações que esta

pode acarretar. ^[8] O PAPP-A é uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto, aparecendo no sangue materno numa fase precoce da gravidez e o seu valor vai aumentando até ao final da gestação, tendo um papel importante no desenvolvimento da placenta. O valor diminuído deste marcador, quando medido no primeiro trimestre, parece estar associado a um aumento de complicações na gravidez, nomeadamente RCF, porém, se avaliado isoladamente, tem baixa sensibilidade. ^[9, 10]

O mecanismo crucial para o desenvolvimento desta patologia está relacionado com a implantação deficiente da placenta. A placenta pode ser classificada em 4 graus pelas suas características morfológicas na ecografia, segundo a Classificação de Grannum et al. (1979): ^[11]

Grau 0: placa coriônica retilinizada e bem definida

Grau I: placenta homogénea. Camada basal sem densidades

Grau II: placa coriônica com indentação que se estende para a placenta mas não para a camada basal

Grau III: indentações da placa coriônica que se estendem em toda a camada basal

Segundo o estudo de Petrucha e Piatt (1982) as placentas começam como grau 0, maturando para grau I na idade gestacional média de 31,11 semanas, passando a grau II às 36,36 semanas e para grau III às 38,04 semanas. ^[11]

Perante um feto com RCF, a monitorização deve ser mais regular e o parto deve ser induzido precocemente. Estudos recentes mostram que o uso de ácido acetilsalicílico antes das 16 semanas numa dose de 100-160 mg por dia, permite a prevenção da recorrência de RCF em mulheres com alto risco de desenvolver a patologia na gravidez atual. ^[12] A vantagem do diagnóstico da RCF ser mais precoce é a possibilidade desta terapêutica ser utilizada de forma a diminuir a morbimortalidade associada a esta patologia. ^[4]

O objetivo do presente estudo caso controlo é avaliar o valor preditivo de marcadores como o PAPP-A avaliados no primeiro trimestre da gravidez e características da ecografia, nomeadamente o grau de maturidade placentar, para o diagnóstico precoce da RCF, ainda antes de existirem possíveis consequências para o feto e de forma a que o tratamento profilático seja exequível.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

Para o presente estudo foram realizados dois grupos. O grupo de casos é constituído por todas as doentes com o diagnóstico de RCF seguidas no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) nos anos 2013, 2014 e 2015, tendo dado um total de 436 doentes. Para a realização do grupo de controlos foi feita a seleção de forma aleatória de uma amostra de 450 grávidas, distribuídos de igual forma pelos 3 anos, das doentes de baixo risco seguidas na consulta do CMIN, tendo sido excluídas as grávidas que não tinham dados suficientes. O grupo de controlos tem um total de 351 grávidas.

Recolha e tratamento de variáveis

Para o presente trabalho ser realizado foi pedido o parecer à comissão de ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto. O documento com o parecer positivo encontra-se em anexo (Anexo 1).

A recolha de variáveis foi feita com base na consulta do Processo Clínico Eletrónico (PCE), sob supervisão de uma especialista da área.

Para efeitos estatísticos, o grau de maturidade placentar classificado como 1,5 foi considerado como grau 2.

Tratamento estatístico

A análise estatística foi realizada usando o SPSS 22.0@. O nível de significância considerado foi de 0.05. A avaliação da normalidade foi conseguida através da observação dos respetivos histogramas; quando necessário, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis com distribuição paramétrica, a comparação foi feita usando o teste-t de student. Nas amostras com distribuição não paramétrica, a comparação foi feita usando o teste de MannWhitney U. Para variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Chi-quadrado; quando não cumpridas as suposições do teste de chi-quadrado, foi usado o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Um total de 436 casos (gravidez com diagnóstico de RCF) foram incluídos no estudo. A idade materna foi de 30 anos, um IMC médio de 24 Kg/m² e a mediana da idade gestacional de diagnóstico foi de 34 semanas. A percentagem de primigestas no grupo com RCF foi de 51,9%. Em média os recém-nascidos nasceram com aproximadamente 43 cm e 2130 gr de peso. A RCF foi apontada como causa para o parto em 281 casos (aproximadamente 64%), sendo as 36 semanas a mediana da idade gestacional à data do parto.

A nível de controlos (gravidez sem diagnóstico de RCF) foram incluídas 348 grávidas. A média de idade materna foi também de 30 anos, não havendo diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos. Curiosamente, a altura materna dos controlos foi significativamente mais alta ($p=0.008$); contudo, nenhuma outra variável antropométrica materna foi associada de forma significativa à presença/ ausência de RCF. A percentagem de primigestas neste grupo foi de 48,9%, não havendo uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0.405$). Os recém-nascidos apresentavam, em média, à nascença, 3220 gr e 48.7 cm de peso e comprimento respetivamente, valores significativamente mais altos que os encontrados no grupo de RCF, como seria de esperar. A mediana do tempo de gestação, 39.3 semanas, foi significativamente mais alta nas grávidas sem RCF comparativamente ao grupo sem RCF que foi de 36,6 ($p<0.001$).

	RCF (n=436)	Sem RCF (n=348)	Valor de p
Idade Materna (anos)	30,25 (5,67)	64,99 (5,88)	0,437
Peso antes da gravidez (kg)	63,3 (15,68)	64,99 (13,61)	0.157
Altura da grávida (cm)	161,6 (5,95)	162,9 (6,34)	0,008
IMC (kg/m²)	24,1 (4,6)	24,4 (5,0)	0,441
Peso RN (g)	2131 (593)	3220 (452)	<0,001
Comprimento RN (cm)	43,12 (4,4)	48,7 (2,6)	<0,001

Tabela I – Comparação de variáveis de caracterização das grávidas e dos recém-nascidos (RN) no grupo com RCF e sem RCF por teste-t de student. Média (desvio-padrão).

A história ginecológica prévia não apresentou associação estatística com a presença/ ausência de RCF. Grávidas com antecedentes de RCF em gestações prévias, apresentaram significativamente maior risco de nova RCF quando comparadas com grávidas sem história de RCF: 9.2% vs 0.9% ($p<0.001$). Ainda, a existência de patologia materna previamente à gravidez, foi estatisticamente associada a um maior risco de RCF ($p=0.008$); de igual forma, a existência de medicação habitual foi também significativamente mais alta nas gestantes com RCF ($p<0.001$). Quando procuradas diferenças por patologias específicas, nenhuma das patologias estudadas esteve associada de forma estatisticamente significativa.

	RCF (n=436)	Sem RCF (n=348)	Valor de p
RCF em gravidez prévia	9,2	0,9	<0,001
Patologia previamente à gravidez	23	15,5	0,009
HTA	3,5	2,3	0,341
LES	0,7	0	0,120
SAFF	0,9	0,3	0,269
DM	0	0,6	0,114
DRC	0,5	0,3	0,152
Patologia tiroideia	5,3	4,0	0,403
Cardiopatia	0,7	0,3	0,431
Hemoglobinopatia	0,5	0,3	0,697
Epilepsia	0,5	0	0,205
Asma	2,1	2,6	0,628
Malformação uterina	2.3	1.4	0.380

Tabela II – Comparação por teste de Chi-quadrado de RCF em gravidezes prévias e patologias prévias à gravidez atual no grupo com RCF e sem RCF. Percentagem

HTA – Hipertensão arterial, LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico, SAFF – Síndrome antifosfolipídico, DM – Diabetes mellitus, DRC – Doença Renal Crônica

A existência de malformações uterinas não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. Curiosamente, a existência de hábitos não mostrou uma associação estatisticamente significativa; contudo, quando avaliados os hábitos individualmente, grávidas

com RCF consumiram significativamente mais drogas do que grávidas sem RCF ($p=0.043$). No que toca ao facto de se tratar de uma gravidez vigiada, grávidas com RCF tiveram taxas significativamente mais altas de gravidez vigiada ($p<0.001$).

	RCF (n=436)	Sem RCF (n=348)	Valor de p
Medicação habitual ¹	12.1	4.3	< 0.001
Hábitos ¹	21.7	24.7	0.326
Tabaco ¹	21.4	24.4	0.325
Nº de cigarros por dia ²	7 (1,30)	10 (1,20)	0,356
Álcool ¹	0.2	0.6	0.446
Drogas ¹	1.2	0	0.043

Tabela III – Comparação da medicação habitual antes da gravidez atual e dos hábitos no grupo com RCF e sem RCF.

1 – Percentagem; comparação por teste chi-quadrado; 2 – Mediana (min, max); comparação por teste Mann-Whitney U

Gestações com RCF foram significativamente associadas a gravidez gemelares 21.1 vs 1.1% ($p<0.001$); ainda, dentro das gravidezes gemelares, as RCF foram significativamente associadas a gravidez bicoriónica ($p<0.001$). A existência de outra patologia no feto atual foi também significativamente mais elevada nas gestações com RCF: 18.9 vs 5.2%, $p<0.001$.

	RCF (n=436)	Sem RCF (n=348)	Valor de p
Gravidez vigiada	97.9	92.8	<0.001
Gravidez múltipla	21.1	1.1	<0.001
Gravidez múltipla monocoriónica	49	98.9	<0.001

Tabela IV – Comparação por teste de Chi-quadrado da percentagem de gravidezes vigiadas e múltiplas.

A mediana do IP no grupo de RCF (1,11) é estatisticamente superior à mediana do grupo sem RCF (1,01) com um valor de $p<0.001$. De igual forma, a mediana do IR no grupo de RCF (0,68) é estatisticamente superior à mediana do IR no grupo sem RCF (0,64) com um valor de $p<0.001$.

Nas gestações com RCF, houve uma associação estatisticamente significativa com um maior número de cesarianas, 56.4 vs 28.3%, $p<0.001$.

	RCF (n=436)	Sem RCF (n=348)	Valor de p
Parto eutócico	35.7	50.8	<0.001
Parto distócico por ventosa	5.8	15.6	
Parto distócico por fórceps	2.1	5.3	
Cesariana	56.4	28.3	

Tabela V – Comparação por teste de Chi-quadrado do tipo de parto no grupo com RCF e sem RCF.

No grupo de casos, a mediana da idade gestacional em que foi diagnosticada RCF (PFE no percentil menor do que 10) foi de 34 semanas, tendo 59,6% um PFE abaixo do percentil 5 e 38,3% abaixo do percentil 3.

A mediana do valor do PAPP-A no grupo com RCF foi de 0,876 MoM e no grupo sem RCF foi de 1,094 MoM, tendo sido menor no grupo diagnosticado com RCF de forma estatisticamente significativa ($p < 0.001$). A mediana do valor de β -HCG no grupo com RCF foi de 0,996 MoM e no grupo sem RCF foi de 1,039 MoM, não tendo uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0.842$).

Não há diferenças estatisticamente significativas na idade gestacional em que foi realizado o grau de maturidade placentar entre os dois grupos. Não foi possível fazer o teste de Chi-quadrado porque não cumpria as suposições do mesmo. Foram considerados apenas dois graus para poder ser realizado este teste (um grau menor ou igual a 1 e outro grau maior ou igual a 2). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com RCF e o grupo sem RCF ($p = 0.153$).

DISCUSSÃO

O diagnóstico da RCF é feito quando o PFE do feto se encontra abaixo do percentil 10, sendo complementado com os dados do Doppler da artéria umbilical para distinguir entre RCF e fetos constitucionalmente pequenos. Uma vez que estes dados são avaliados na ecografia de terceiro trimestre e apenas em alguns casos no segundo trimestre, este diagnóstico é feito tardiamente. Sabe-se atualmente que a RCF tem por base uma placentação deficiente até às 16 semanas da gravidez, o objetivo é detectar essa alteração o mais cedo possível. [3-5]

O diagnóstico precoce desta patologia tem vindo a ser estudado, porém ainda não foi encontrado um conjunto de marcadores que o permitisse.

Os factores de risco, como por exemplo doenças maternas prévias à gravidez, têm sido estudados e é referido na literatura que doenças como HTA, SAFF e DM podem estar relacionadas com o aumento do risco de RCF. [13] Na análise dos dados do presente estudo apesar de haver uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando avaliada a patologia prévia à gravidez em conjunto ($p=0,009$), quando as patologias foram avaliadas individualmente não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa. Uma patologia que se pensa que tenha influência ao nível da insuficiência placentar é a asma, porém não é a presença da patologia em si mas a falta de controlo da mesma. [14]

No presente estudo não houve uma diferença estatisticamente significativa ao nível do tabagismo, tendo havido até uma percentagem maior de fumadoras no grupo de controlos. Segundo a literatura o tabaco parece aumentar o risco da ocorrência de uma placentação deficiente. [9]

Tal como seria de esperar, o grupo com RCF apresentou uma idade gestacional ao parto substancialmente mais baixa do que o grupo sem RCF, uma vez que em 68% dos partos do primeiro grupo foi induzido o parto pela RCF. Isto porque o tratamento atual quando a RCF está a afectar o bem-estar fetal é o parto. [2] Desta forma, os RN do primeiro grupo apresentaram um peso à nascença mais baixo. Pelo mesmo motivo verificou-se um maior número de cesarianas no grupo de RCF, e um número mais elevado de partos eutócicos no grupo sem RCF. A percentagem de gravidezes gemelares é significativamente maior no grupo com RCF, tal como seria de esperar, porém há uma maior percentagem de gravidezes monocoriónicas no grupo sem RCF. Uma vez que há um valor bastante baixo de gravidezes gemelares no grupo sem RCF, este valor de gravidez monocoriónica pode estar associada a um acaso.

O grupo com RCF apresentou valores mais elevados de IP e IR da fluxometria doppler da artéria umbilical, o que está de acordo com a literatura, onde é referido que o aumento destes valores está associado a pior prognóstico e permite perceber quando é indicado antecipar o parto.^[1]

O valor do PAPP-A mostrou-se diminuído no grupo com RCF comparativamente ao grupo sem RCF, o que está de acordo com o que é dito na literatura. Este marcador é produzido pela placenta e parece estar diminuído em situações em que a placenta está alterada. O seu valor diminuído foi relacionado com patologias como a RCF.^[9] O valor do β -HCG foi semelhante em ambos os grupos não tendo mostrado diferenças estatisticamente significativas. Este dado também está de acordo com a literatura, uma vez que este marcador não se mostrou alterado em patologias como a RCF.^[9]

O grau de maturidade placentar não apresentou diferenças entre os grupos. Dado que esta patologia está descrita como tendo por base uma deficiente placentação estaria-se à espera que o grau avaliado apresentasse valores mais elevados no grupo com RCF, devido à aceleração da maturidade da placenta.^[11]

O facto de o presente estudo ser caso controlo e retrospectivo faz com que tenha alguns problemas, nomeadamente não ter sido possível avaliar dados como a fluxometria doppler da artéria uterina de segundo trimestre devido à ausência de dados suficientes de controlos. Alguns estudos referem outros possíveis marcadores preditivos, porém como estes não são habitualmente realizados no primeiro trimestre não seriam passíveis de ser avaliados neste tipo de estudo.

No futuro, seria importante realizar um estudo prospectivo para avaliar grupos de grávidas submetidas ao Doppler da artéria uterina de primeiro trimestre de forma a avaliar a possibilidade de este permitir uma avaliação precoce do risco para posterior terapêutica profilática. Alguns estudos propõem o uso de ácido acetilsalicílico numa dose de 100-160 mg por dia antes da 16ª semana de gestação em gravidezes de risco para diminuir o risco de desenvolver RCF.^[12] Para que este tratamento profilático fosse realizado em grávidas passíveis de desenvolver RCF seria necessário que o diagnóstico fosse bastante mais precoce.

CONCLUSÃO

No presente estudo foi possível concluir que o grupo com RCF está associado a maior número de doenças prévias na gravidez. Apesar de na literatura ser referido o tabaco como um fator de risco, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos.

A fluxometria doppler apresentou diferenças entre os dois grupos, mostrando o aumento da resistência da artéria umbilical no grupo com RCF, sendo que este aumento de resistência é o que permite distinguir os fetos com pior prognóstico.


O valor do PAPP-A esteve de acordo com o que é descrito na literatura, apresentando-se diminuído no grupo com RCF, o que pode refletir as alterações placentares. O grau de maturidade placentar não apresentou diferenças entre os grupos.

Uma vez que não se obteve diferença num dos marcadores avaliados (grau de maturidade placentar), não foi possível realizar uma associação dos marcadores para encontrar um grupo de dados que tivesse um valor preditivo de forma a diagnosticar a patologia mais precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Bansal, S., et al., *Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses*. Srp Arh Celok Lek, 2016. **144**(1-2): p. 69-73.
2. Lerner, J.P., *Fetal growth and well-being*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2004. **31**: p. 159-176.
3. Unterscheider, J., et al., *Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(4): p. 290 e1-6.
4. Nardoza, L.M., et al., *Fetal growth restriction: current knowledge*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **295**(5): p. 1061-1077.
5. Haram, K., E. Softeland, and R. Bukowski, *Intrauterine growth restriction*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. **93**(1): p. 5-12.
6. Albu, A.R., et al., *Predictive factors for intrauterine growth restriction*. J Med Life, 2014. **7**(2): p. 165-71.
7. Buck Louis, G.M., et al., *Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(4): p. 449 e1-449 e41.
8. Zamarian, A.C., et al., *Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **294**(4): p. 715-23.
9. Zhong, Y., M. Tuuli, and A.O. Odibo, *First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction*. Prenat Diagn, 2010. **30**(4): p. 293-308.
10. Cignini, P., et al., *Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(6): p. 1227-33.
11. D, D., et al., *Comparison of Placental Grading by Ultrasonographic Study in Normal and High Risk Pregnancy in North Indian Population*. Journal of Anatomical Society of India, 2011. **60**(1): p. 31-36.
12. Vayssiere, C., et al., *Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **193**: p. 10-8.
13. Krishna, U. and S. Bhalerao, *Placental insufficiency and fetal growth restriction*. J Obstet Gynaecol India, 2011. **61**(5): p. 505-11.
14. Meakin, A.S., et al., *Review: Placental adaptations to the presence of maternal asthma during pregnancy*. Placenta, 2017.

ANEXO 1


centro hospitalar
do Porto

Hospital Santo António | Hospital Maria Pia | Maternidade Júlio Dinis | Hospital Joaquim Urbano

Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO
www.hgta.pt

Exma. Sra.

Ana Paula Ferreira Pinto

Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - "Valor preditivo do PAPP-A e do grau de maturidade placentar no risco de restrição do crescimento fetal" - N/ REF.º 2016.200(169-DEFI/158-CES)

O Conselho de Administração do CHP **autoriza** a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço de Obstetria, sendo Investigadora Principal, a aluna do ICBAS, Ana Paula Ferreira Pinto.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
247-177 29 DEZ 2016

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr. RUI PEDROSO
Director Clínico	Vogal Executivo
Enf.ª EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Director	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.